

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra biologických a lékařských věd

Infekční mononukleóza
(bakalářská práce)

Hradec Králové, 2009

Pavla Prskavcová

**Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Biological and Medical Sciences**

Infectious mononucleosis
(Bachelor thesis)

Hradec Králové, 2009

Pavla Prskavcová

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

V Hradci Králové 11. 5. 2009

Pavla Prskavcová

Na tomto místě bych chtěla poděkovat Mgr. Marcele Vejsové, vedoucí bakalářské práce, za vstřícnou pomoc a užitečné rady při vypracování bakalářské práce.

Souhrn

Pavla Prskavcová

Infekční mononukleóza

Bakalářská práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Zdravotní laborant

Infekční mononukleózu (IM) způsobuje virus Epsteina-Barrové (EBV), který patří mezi běžné viry. Mezi typické projevy IM patří horečka, lymfadenopatie a angína. Nejčastější komplikací je obstrukce dýchacích cest, obávaná je i ruptura sleziny. Pro toto onemocnění je charakteristická lymfocytóza s přítomností atypických lymfocytů. V diagnostice se používá průkaz heterofilních a specifických protilátek. Je možná i diagnostika EBV pomocí PCR. Léčba je symptomatická.

Abstract

Pavla Prskavcová

Infectious mononucleosis

Bachelor thesis

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Medical Laboratory Technician

Infectious mononucleosis is caused by Epstein-Barr virus, which belongs to common viruses in human population. Typical signs of IM are fever, lymphadenopathy and tonsillitis. The most frequent complication is airway obstruction, splenic rupture is redoubtable too. Lymphocytosis in the blood count with atypical lymphocytes in peripheal blood is characteristic for this illness. Detection of heterofile and specific EBV antibodies is used in diagnosis. In EBV diagnosis PCR is also possible to use. Treatment is symptomatic.

Seznam použitých zkratek

ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
CD21	cluster of differentiation 21
CMV	cytomegalovirus
EA	časný antigen (early antigen)
EBNA	Epsteina-Barrové nukleární antigen
EBV	virus Epsteina-Barrové
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
GC	guanin-cytosin
HLA	Human Leukocyte Antigens
IgG	imunoglobuliny třídy G
IgM	imunoglobuliny třídy M
IM	infekční mononukleóza
MONO syndrom	syndrom infekční mononukleózy
NK	Natural killer
OCH	Ericsonův test
PBR	Paul-Bunnellova reakce
PCR	polymerázová řetězová reakce
VCA	antigen virové kapsidy (viral capsid antigen)

Obsah

Souhrn	5
Abstract.....	5
Seznam použitých zkratk	6
Úvod.....	8
1 Historie	9
2 Etiologie	10
2.1 Původce onemocnění	10
2.2 Virus Epstein-Barr	11
3 Epidemiologie.....	13
4 Klinika	15
4.1 Patogeneze.....	15
4.2 Klinický obraz.....	17
4.3 Komplikace	19
5 Diagnostika	22
5.1 Hematologické testy.....	22
5.2 Průkaz heterofilních protilátek.....	24
5.3 Průkaz specifických protilátek	25
5.4 PCR	26
5.5 Pomocná vyšetření	27
6 Diferenciální diagnostika	28
7 Léčba	30
8 Prevence	33
9 Incidence.....	34
Závěr a shrnutí	35
Seznam použité literatury.....	36

Úvod

IM (lidově nemoc z líbání či studentská nemoc) je virové onemocnění způsobené herpetickým virem EBV, který do dospělosti promoří většinou bez známek onemocnění téměř celou populaci. Manifestně onemocní zpravidla mladiství, kteří neprodělali bezpříznakovou nákazu (Havlík, 2000). MONO syndrom, který má klinicky velmi podobný obraz, může být vyvolán CMV nebo jiným etiologickým agens.

Nemoc je známá již od osmdesátých let 19. století jako „idiopatická lymfadenopatie“, v lidské populaci se ale vyskytovala jistě odedávna. Pouze přesnější klinický popis a tím spíše ověření podle původců je známo poměrně krátkou dobu (Havlík, 2001). Incidence se v průběhu let výrazně nemění, není závislá ani na ročním období.

IM se projevuje horečkou, angínou, lymfadenopatií, hepatosplenomegalií a lymfocytózou s nálezem více než 10% atypických lymfocytů v krvi. Prognóza onemocnění je dobrá, ale u části pacientů se mohou objevit komplikace. Jde o benigní onemocnění, které léčíme symptomaticky, ale v rekonvalescenci je nezbytná jaterní dieta a tělesné šetření (Havlík, 2000).

1 Historie

První zmínky o onemocnění, které snad mohlo být mononukleózou, pocházejí z let 1885 a 1889, kdy nejprve Filatov a později Pfeiffer popsali „idiopatickou lymfadenopatii“ či „žlázovou horečku“. Při těchto chorobách došlo ke zduření mízních uzlin, horečce a hepatosplenomegálii.

V roce 1921 publikovali Sprunt a Evans zprávu o onemocnění šesti do té doby zdravých mladistvých, kteří měli horečku, lymfadenopatii a zmnožení netypických mononukleárních lymfocytů. Tito autoři poprvé použili termín „infekční mononukleóza“.

Paul a Bunnell roku 1932 prokázali u takových pacientů vysoké titry tzv. heterofilních protilátek - jejich séra i ve zředění aglutinovala ovčí erytrocyty. Touto reakcí se pak potvrzovala diagnóza infekční mononukleózy (IM).

Původce nemoci však zůstával nadále neznámý. Teprve v roce 1968 byla publikována zpráva manželů Henleových. V jejich laboratoři onemocněl jeden technik IM a v jeho séru byly prokázány protilátky proti nedávno objevenému viru Epstein-Barr (EBV).

Tento virus byl izolován v roce 1964 z Burkittova lymfomu, což je maligní nádor čelisti u afrických dětí (Havlík, 1999). Kultivaci provedl Epstein se svou laborantkou Barrovou, virus byl po nich pojmenován a zařazen do čeledi Herpesviridae. Je to první virus, u kterého je prokázán onkogenní efekt (Koten, 2002).

Teprve při možnosti použít specifickou sérologickou reakci k průkazu tohoto viru bylo ověřeno, že 10 až 20% klinických mononukleóz není vyvoláno EBV, ale cytomegalovirem (CMV) (Havlík, 1999).

2 Etiologie

2.1 Původce onemocnění

Jak již bylo uvedeno, původcem onemocnění je z více než 80% EBV, označovaný též jako 4. lidský herpetický virus a asi v 10% CMV neboli 5. lidský herpetický virus. U zbývajících nemocných může být onemocnění vyvoláno adenovirem, virem zarděnek, šestým lidským herpetickým virem nebo parazitem *Toxoplasma gondii* (Staňková et al., 2008). Není-li infekčním agens EBV, hovoříme o syndromu infekční mononukleózy (MONO syndrom).

MONO syndrom je tedy vlastně označení pro klinický obraz IM s velmi pestrými etiologiemi, ale jinou než je EBV. Tento syndrom se také vyskytuje u osob infikovaných HIV, dříve než se rozvine AIDS. Při nálezu EBV je proto nutno provést vyšetření na HIV (Greenwood et al., 1999).

MONO syndrom se sice projevuje klinickými příznaky typickými pro IM i vysokým počtem atypických lymfomonocytů, u nemocných však chybí protilátky proti EBV a je negativní i Paul-Bunnellova reakce. Sérologickým vyšetřením se dá dále prokázat, zda se jedná o infekci CMV nebo některým z ostatních méně častých virů (Havlík, 2000).

EBV i CMV se řadí do čeledi Herpesviridae. Viry skupiny herpesvirů způsobují infekce četných živočišných druhů. Charakteristické pro ně je, že po prodělané primoinfekci v organismu perzistují a později se mohou reaktivovat. Tyto infekce jsou v populaci zcela běžné (Greenwood et al., 1999).

Jedná se o DNA viry a do čeledi Herpesviridae jich je v současné lidské patologii řazeno osm (herpes simplex 1- labialis, herpes simplex 2 - genitalis, varicella-zoster virus, EBV, CMV, šestý, sedmý a osmý lidský herpetický virus HHV 6-8) (Roháčová, 2005).

Tab. 1 Současné dělení lidských herpetických virů dle biologických vlastností (Lobovská, 2002)

podčeleď	virus	zkratka
Alphaherpesvirinae	herpes simplex virus typ 1	HSV 1
	herpes simplex virus typ 2	HSV 2
	varicella-zoster	VZV
Betaherpesvirinae	cytomegalovirus	CMV

Gammaherpesvirinae	human herpesvirus typ 6	HHV 6
	human herpesvirus typ 7	HHV 7
	Epsteina-Barrové virus	EBV
	human herpesvirus typ 8	HHV 8

Pro alfa-herpesviry je typické, že se rychle množí a jsou latentní v neuronech. Beta-herpesviry se množí pomalu a mají omezené hostitelské spektrum, latentně infikují nejčastěji některé žlázy, lymforetikulární buňky a ledviny. Gama-herpesviry se vyznačují tropismem k lymfoidním buňkám, které jsou též místem latentní infekce, a obtížností jejich kultivace *in vitro* (Kouba et al., 1988). Typická je jejich schopnost replikovat se bez vyvolání klinických příznaků (Honegr, 2006).

2.2 Virus Epsteina-Barrové

EBV je nejvýznamnější ze skupiny gama-herpesvirů. Patří sem spolu s nedávno objeveným virem HHV-8. Organizace genomu i struktura EBV a imunopatogeneze infekce virem EBV je detailně popsána (Krejsek a Kopecký, 2004). Je to lymfotropní virus, který má, podobně jako ostatní herpetické viry, schopnost po odeznění primární infekce navodit v organismu stav latence s možností reaktivace infekce za podmínek oslabení imunity (Roubalová, 2000).

Jsou jasně prokázány i etiologické souvislosti mezi infekcí EBV a vznikem některých nádorových onemocnění, např. Burkittovým lymfomem, nasofaryngeálním karcinomem a některými případy nehodgkinských lymfomů (Krejsek a Kopecký, 2004). EBV je přitom jediný z lidských herpesvirů, který způsobuje transformaci buněk svého přirozeného hostitele a podílí se tím na vzniku nádoru (Bednář et al., 1996).

Na základě odlišností v sekvencích některých genů se rozlišuje EBV-1 a EBV-2 s geograficky odlišným výskytem, ale z hlediska funkčního bez významného rozdílu (web bioticka).

Architektura virionu je podobná jako u ostatních herpesvirů a je patrná v elektronovém mikroskopu. Negativním barvením se rozezná ikosaedrální bílkovinná kapsida o průměru 100 nm, jež se skládá ze 162 dutých hexagonálních a pentagonálních kapsomer. Tato kapsida obklopuje elektronopticky hutné jádro obsahující DNA genom. Nukleokapsida je chráněna

proteinovým obalem a vnějším lipidovým obalem s povrchovými glykoproteinovými molekulami. Průměrná obalená virová částice měří asi 200 nm v průměru (Greenwood et al., 1999).

Genom EBV je tvořen lineární dvojvláknovou DNA o velikosti 184 kb s 60% obsahem GC párů. Podle stupně latentní nebo lytické infekce dochází k transkripci a translaci odpovídajících genů pro některý z EB jaderných antigenů EBNA-1, -2, pro regulační proteiny, integrální membránové proteiny nebo pro kapsidové a obalové proteiny. Exprese EBV genů je redukována v různých stupních latence, kdy virové proteiny slouží k udržení epizomu v buňce, inhibují apoptózu a procesování antigenů (web biopticka).

3 Epidemiologie

IM se vyskytuje po celém světě. Postihuje všechny rasy (Kouba et al., 1988). Zdrojem nákazy jsou nemocní lidé nebo bezpříznakoví nosiči viru, kteří vylučují virus slinami, kapénkami cest dýchacích a též sekrety pohlavních cest. Jen 6% nově nemocných IM má kontakt s jiným nemocným se stejnou diagnózou (Havlík, 1999), převládají tedy případy nákazy od bezpříznakových nosičů.

Člověk se infikuje obvykle přímým kontaktem (líbání, předměty potřísněné slinami) či kapénkovou cestou. Vstupní branou infekce je nosohltan. Vzhledem k nejčastějšímu způsobu přenosu slinami se onemocnění také nazývá nemoc z líbání (kissing disease) nebo studentská nemoc (Studentenkrankheit) (Chalupa, 2004). Je možný i přenos transfuzí nebo transplantací kostní dřeně či orgánů. Virus rovněž prochází transplacentárně, ale infekce EBV v graviditě je vzácná a virus se neřadí k teratogenním patogenům (Roháčová, 2005).

Virus v organismu přetrvává doživotně. K vylučování viru dochází již koncem inkubační doby, během manifestního onemocnění vylučuje virus 50-100% nemocných (Ambrožová, 2005). Po překonání akutního onemocnění má sice postižený vysokou hladinu specifických protilátek, virus ale přetrvává v orofaryngu ještě řadu měsíců (Havlík, 2000). Právě díky tomu, že agens perzistuje v jednom infikovaném organismu celoživotně, je možnost zdrojů infekce neobyčejně široká (Kouba et al., 1988).

Virus může zůstat inaktivní po celý život. Při reaktivaci dojde k jeho vylučování na sliznice. Neznamená to však, že v klidovém stádiu není na sliznici detekovatelný (Roháčová, 2005). K reaktivaci latentní EBV infekce může dojít při různých zátěžových situacích a při různých chorobných stavech (např. v těhotenství, stáří, po psychickém stresu, chirurgickém zákroku, v průběhu jaterní cirhózy, nádorového onemocnění apod.). U osob s normální obranyschopností je tato reaktivace asymptomatická, objeví se pouze znovu v séru protilátky proti některým antigenům EBV a dojde ke zvýšenému vylučování EBV slinami (Chalupa, 2004). Séropozitivní zdraví dospělí vylučují virus ve 12-25%, imunosuprimovaní ve více než 50% (Ambrožová, 2005).

Primární infekce virem EB v dětství probíhá většinou asymptomaticky nebo pouze s mírnými symptomy běžnými pro jiná virová onemocnění,

nejčastěji jako lehká faryngitida. Dojde-li k infekci až v adolescenci nebo v časně dospělosti, může se prezentovat pod obrazem IM (Krejsek a Kopecký, 2004). Odhaduje se, že je tomu tak asi u 20% primoinfekcí v adolescentním věku (Roubalová, 2000).

EBV je virus výlučně lidský a patří mezi běžné viry, s nimiž se setká téměř každý člověk. K primoinfekci podle věku dochází v závislosti na socioekonomických podmínkách. Promořenost v USA a v Evropě je v dospělosti 90-95%, z toho k bezpříznakové sérokonverzi dochází asi u 50% dětí do pěti let. K druhé vlně sérokonverze tu dochází u dospívajících a mladých dospělých (Havlík, 2000). Mezi 2. a 14. rokem se IM objevuje sporadicky (Kouba et al., 1988). Největší výskyt choroby je v pubertě, u mladistvých a mladých dospělých mezi 15-24 lety, kteří dosud neprodělali bezpříznakovou nákazu EB virem. Nad 40 let se IM prakticky nevyskytuje (Hoblová a Bourková, 2008). Dívky jsou přitom postiženy asi o dva roky dříve než chlapci (Havlík, 2000).

Jinak je tomu v zemích s nižším hygienickým standardem. V subsaharské Africe má 82% dětí již v 18 měsících protilátky proti EBV a téměř 100% dětí v rozvojových zemích je séropozitivních mezi 3. a 6. rokem života. Primoinfekce EBV jsou zde asymptomatické nebo s velmi lehkým průběhem, neboť v nízkých věkových skupinách převažují inaparentní nákazy (Galský, 2001). Z těchto důvodů je IM u bělochů 30krát častější než u obyvatel černé pleti, v jejichž populaci je jen malý počet vnímavých lidí v kritickém věku (Havlík, 1999).

Inkubační doba není přesně známa, pohybuje se mezi 4-8 týdny, někdy se uvádí i kratší kolem 14 dnů (Roháčová, 2005). V té době se virus replikuje v lymforetikulárních tkáních (Havlík, 2000).

Výskyt je sporadický během celého roku. Někdy může dojít k menším epidemiím v zařízeních, kde bydlí pohromadě více mladých lidí (školy, internáty, kasárna aj.). Není závislý na pohlaví a v ČR se počet každoročně hlášených onemocnění příliš nemění. Ročně se jedná až o 3000 případů.

Onemocnění podléhá epidemiologickému hlášení (Chalupa, 2004). Izolace nemocných s EBV infekcí není nutná. Přestože se v názvu vyskytuje slovo infekční, jde o nemoc málo nakažlivou, protože EB virem je promořeno přibližně 95% populace (Hoblová a Bourková, 2008) a po prodělané infekci (bepříznakové nebo IM) nastává doživotní imunita. Mononukleózou lze tedy onemocnět pouze jedenkrát v životě.

4 Klinika

4.1 Patogeneze

Virus primárně infikuje epiteliální buňky a B lymfocyty v orofaryngu. Jedná se většinou o latentní infekci s celulární proliferací (Galský, 2001). Během inkubační doby dochází k diseminaci viru a infikování B lymfocytů. Jako virový receptor na povrchu B lymfocytů se uplatňuje molekula CD21, totožná s receptorem pro C3b složku komplementu. (Tento receptor je i na dalších buňkách, zejména na nezralých thymocytech a folikulárních dendritických buňkách, které mohou být pravděpodobně též infikovány) (Bednář et al., 1996). Na molekulu CD21 se EBV váže prostřednictvím hlavního obalového glykoproteinu gp350. Jako koreceptor slouží molekuly HLA II. třídy (Krejsek a Kopecký, 2004).

B lymfocyty nejsou převážně k EBV permissivní (virus se v nich nemůže replikovat), ale jsou infekcí transformovány, což se projevuje jejich imortalizací, tj. klonální proliferací a schopností neomezeného růstu *in vitro*, kterou normální lymfocyty nemají (Bednář et al., 1996). *In vivo* dochází k rychlému pomnožení infikovaných buněk (až 20% B lymfocytů v periferní krvi exprimuje časné antigeny viru) (Honegr, 2006). B lymfocyty se tedy rychle množí, infiltrují lymfatickou tkáň a ta se stává hyperplastickou. Dochází k zvětšení sleziny a hyperplazii její červené pulpy, v tonsilách je intenzivní proliferace s četnými mitózami (Havlík, 1999).

Antigeny, které se v membráně buňky objevují po její transformaci, indukují vznik tzv. heterofilních protilátek, které reagují s beraními, hovězími nebo koňskými erytrocyty, což se využívá při jejich průkazu (Bednář et al., 1996). Jejich význam zůstává nejasný. Dále virus indukuje tvorbu řady protilátek proti vlastním antigenům, ale zároveň i proti lymfocytům, neutrofilům, trombocytům nebo ampicilinu. Ani jejich význam není znám (Havlík, 1999).

Virem infikované B lymfocyty mění postupně své vlastnosti tak, že je jiné buňky imunitního systému začnou rozpoznávat jako cizorodé a tělu škodlivé. Při primární infekci nejsou ještě vyvinuty účinné specifické mechanismy buněčné imunity. Dochází tedy k silné nespecifické buněčné imunitní reakci, představované hlavně NK buňkami a aktivovanými cytotoxickými CD8+ T lymfocyty. Ty reagují s antigeny, které na povrchu B lymfocytů vytvořil virus (Sedláčková, 2003).

Mechanismy buněčné imunity postupně potlačí proliferaci infikovaných B lymfocytů v periferní krvi a imunitní systém se opět dostane do rovnováhy (Roubalová, 2000). Tato imunitní odpověď vede k redukci latentně infikovaných B buněk, kontroluje akutní infekci i reaktivace onemocnění.

Aktivované T lymfocyty (především CD8+) a NK buňky, které mají lymfocyty B odstranit, v krvi nacházíme ve velkém počtu. Označujeme je jako „atypické lymfocyty“. Jsou považovány za hlavní příčinu klinických příznaků onemocnění (Chalupa, 2004).

Individuální imunitní odpověď na infekci EBV je značně různorodá. Ukazuje se, že pro míru symptomů je rozhodující síla imunitní odpovědi a symptomy pak závisejí na stupni proliferace a aktivace lymfocytů T (Auwaerter, 2003). V případě, že k cytotoxickému efektu T lymfocytů nedojde, může pokračovat nekontrolovaná lymfoproliferace se závažným až smrtelným průběhem (Ambrožová, 2005).

Přes mimořádně silnou buněčnou odpověď je EBV schopen negativně modulovat imunitní reakci tak, že nedojde k jeho plné eliminaci. 1-50 z 1 000 000 infikovaných B lymfocytů se stává rezervoárem pro celoživotní infekci (Honegr, 2006). V latentní podobě tedy EBV perzistuje v těchto klidových paměťových B lymfocytech, kde dochází k dlouhodobému přetrvávání virového genomu v jádrech infikovaných buněk. Virová DNA zde přetrvává ve formě episomu, který se replikuje synchronizovaně s buněčnou DNA v S-fázi buněčného cyklu. Při této formě infekce je v buňce aktivní pouze malý soubor virových genů (tzv. latentní geny), které mají regulační funkci. Ostatní geny nejsou přepisovány. Produkované proteiny potlačují aktivitu dalších virových genů potřebných pro pomnožení viru, aktivují některé buněčné geny a mění vlastnosti infikované buňky tak, aby mohla být co nejdéle nosičem latentního viru (Roubalová, 2000). Kromě klidových B lymfocytů perzistuje virová DNA také v nediferencovaných epiteliálních buňkách nosohltanu a slinných žláz (Kleinerová, 2008).

Jsou-li kontrolní imunitní mechanismy oslabeny, např. v důsledku jiného onemocnění, přirozené (např. těhotenství), či získané imunosuprese (např. při léčbě kortikoidy), nebo jiné déletrvající stresové zátěže, může se množství viru a tím i infikovaných B lymfocytů v organismu přechodně zvýšit. Pak mluvíme o reaktivaci infekce. U imunokompetentních jedinců je reaktivace EBV většinou

bezpříznaková a projevuje se pouze zvýšeným vylučováním viru ve slinách, případně stimulací tvorby protilátek proti některým virovým antigenům (Roubalová, 2000).

4.2 Klinický obraz

Onemocnění začíná většinou pozvolna. Prodromálními příznaky jsou únavnost, malátnost, myalgie, bolesti hlavy, subfebrilie, ztráta chuti k jídlu a u kuřáků často nechut ke kouření. Prodromální stadium zahrnující tyto nespecifické symptomy trvá 3 až 5 dní (Auwaerter, 2003), nastupuje po uplynutí inkubační doby. Posléze se stav zhorší, někdy i poměrně prudce (Roháčová, 2005).

Typický obraz IM zahrnuje lymfadenopatii, bolesti v krku a horečku. Mohou se však vyskytnout také jiné potíže. Horečka se objevuje až u 90% pacientů. Maxima dosahuje v odpoledních hodinách, 38-39°C, ale i přes 40°C. Může trvat i více jak 10-14 dní. Povlakovou angínu charakterizují hypertrofické a prosáklé tonzily s bělavými až šedivými nekrotickými povlaky, které lze lehce setřít. Jazyk je bíle povleklý. Lymfadenopatie postihuje nejčastěji krční a podčelistní uzliny, nebo je generalizovaná. Uzliny jsou nebolestivé, nehnisají, jsou symetrické, pohyblivé a nesrůstají s okolím (Chalupa, 2004). Zduření mesenterálních uzlin může vést až k podezření na náhlou příhodu břišní. Zduření lymfatické tkáně nosohltanu a tonzil způsobí, že pacient obtížně dýchá a má huhňavý hlas.

Měkké patro je překrvené a mnohdy zde bývají drobné petechie, tzv. Holzelovo znamení. Můžeme pozorovat zřetelný otok víček (tzv. Bassův příznak) a zažloutlé skléry. Až u poloviny nemocných je zvětšena slezina – někdy až trojnásobně, méně často i játra (Havlík, 2000). Splenomegalie vrcholí ve 2. týdnu onemocnění, manifestovat se může bolestmi v levém podžebří a někdy příznaky hemoragického šoku. Ačkoliv hepatomegalie je vyjádřena asi u 10 až 15% případů, k postižení jater projevujícím se ale pouze laboratorně zvýšením transamináz dochází až u 80-90% pacientů. Ikterus je vzácný (Ambrožová, 2005).

K vyrážce dochází jen zřídka, ale byl-li pacient léčen aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin, Augmentin, Amoksiklav, Unasyn), což je při podezření, že

jde o angínu dosti časté, pak se v 95 až 100% případů objeví hojný makulopapulózní, temně červený až nafialovělý velkoskrvnitý svědicí exantém doprovázený vysokou horečkou (Havlík, 2000). Pokud tedy u angíny léčené aminopeniciliny vznikne exantém, pomyslíme vždy na možnost onemocnění IM. Exantém se však někdy vytvoří až po ukončení léčby těmito antibiotiky. Přecitlivělost na aminopeniciliny není trvalá a po zhojení mononukleózy je možno tyto léky použít (Vaništa, 2000).

Všechny tyto příznaky se však společně vyskytují jen zřídka. Podle charakteru převažujících symptomů rozlišujeme 4 formy IM:

- Anginózní forma – je nejčastější, s typickým zduřením tonzil a krčních uzlin. Rozvíjí se povlaková angína, vyskytuje se Holzelův a Bassův příznak. Často hmatná zvětšená slezina, vzácněji též lehká hepatomegalie.
- Glandulární (žlázová) forma - zduření lymfatických uzlin v různé lokalizaci bez nápadné angíny.
- Hepatální (jaterní) forma - někdy s lehkou žloutenkou, připomíná akutní virovou hepatitidu.
- Tyfoidní forma- s kontinuální vysokou horečkou, hepatosplenomegalií. Připomíná onemocnění břišním tyfem (gastrointestinální symptomy- např. anorexie, nausea, zvracení, průjem). Pacienti bývají starší než 35 let (Vaništa, 2000).

Tab. 2 Klinický obraz IM dle věku (Auwaerter, 2003)

Příznak	Pacient ≤ 35 let (výskyt v %)	Pacient > 30 let (výskyt v %)
Lymfadenopatie	94	47
Faryngitida	84	43
Horečka	76	95
Splenomegalie	52	33
Hepatomegalie	12	42
Exantém	10	12
Ikterus	9	27



Obr. 1 Velké zvětšené mandle pokryté
bělavými povlaky a zarudlé hrdlo
(web stefajir)



Obr. 2 Holzelův příznak
(Lobovská, 2002)



Obr. 3 Bassův příznak
(Lobovská, 2002)



Obr. 4 Exantém po ampicilinu
(Vaništa, 2000)

4.3 Komplikace

IM může mít řadu komplikací, které mohou být příčinou hospitalizace. Některé z nich mohou být závažné, někdy i smrtelné, ale fatální průběh IM je naštěstí vzácný.

Nejčastější příčinou hospitalizace je **obstrukce horních dýchacích cest** způsobená výraznou hypertrofií tonzil a lymfadenopatií. V některých případech se provádí tracheotomie, většinou však komplikace pominou po podání kortikosteroidů.

Z **hematologických** komplikací se setkáváme často s mírnou trombocytopenií bez krvácivých projevů, těžké trombocytopenie jsou však vzácné. Vzácná je i aplastická anémie a autoimunitní hemolytická anémie.

Neurologické komplikace se mohou projevit jako serózní meningitida, meningoencefalitida, cerebelitida, myelitida, syndrom Guillain-Barré (Ambrožová, 2005).

Vzácnou, ale obávanou komplikací je **ruptura sleziny**, která se nejčastěji projeví ve 2. - 3. týdnu onemocnění. Rychlé zvětšení sleziny vede ke zvětšení levého horního břišního kvadrantu. Výrazná bolest v tomto kvadrantu a bolest vyzařující do levého ramene (Kehrovo znamení z podráždění bránice krví) bývá vyvolána právě rupturou sleziny. Slezinu je třeba při mononukleóze palpatovat vždy šetrně. V rekonvalescenci sledujeme ústup splenomegalie a rekonvalescentům doporučujeme vyvarovat se při hrách či sportu traumatu slezinné krajiny. Více než polovina případů ruptury sleziny u pacientů s IM ale nesouvisí s žádným poraněním (Auwaerter, 2003).

Velmi vzácně se vyskytují komplikace **kardiální** jako je myokarditida či perikarditida, **nefrologické** (intersticiální nefritida, hematurie, proteinurie), **plicní** (intersticiální pneumonie) či **rhabdomyolýza** (Ambrožová, 2005).

Jaterní dysfunkce je velmi častá, vyjádřená nejčastěji vzestupem sérových aminotransferáz. Ikterické formy jsou méně časté (Lobovská, 2002).

K onemocnění EB virovou mononukleózou v těhotenství dochází vzácně a jeho průběh není závažnější než u netěhotných žen. **Teratogenita** EBV nebyla prokázána. MONO syndrom u těhotné je třeba vždy etiologicky objasnit a vyloučit nákazu CMV, virem zarděnek, parvovirem B 19 či toxoplasmózou.

S atypickým a někdy smrtícím klinickým průběhem EB virózy se setkáváme u jedinců s vrozeným či získaným imunodeficitem. Již v roce 1975 byla popsána **Duncanova nemoc** podmíněná nedostatečnou imunitní odpovědí na nákazu EBV geneticky vázanou na X-chromozom. U postižených chlapců nákaza proběhne buď jako fatální mononukleóza (s masivní lymfocytární infiltra-

cí vnitřních orgánů vedoucí k selhání jejich funkce, k agranulocytóze a k hypogamaglobulinemii), nebo vznikne maligní lymfom.

Podobný průběh má primoinfekce či reaktivace nákazy EBV též u osob po transplantaci orgánu či kostní dřeně, u nichž se rozvíjí **potransplantační lymfoproliferativní choroba** (Vaništa, 2000). Také u pacientů s AIDS dochází k lymfoproliferativnímu syndromu s vážnou prognózou (Havlík, 1999).

5 Diagnostika

Diagnózu IM nelze stanovit pouze podle klinického obrazu. Zkušený lékař může mít na základě některých symptomů větší nebo menší podezření na IM (otoky víček, výrazný nález v nosohltanu, rinolalie, hepatosplenomegalie, popř. kožní makulopapulózní exantém, pokud pacient dostával předtím aminopeniciliny). Podezření na tuto diagnózu lze rovněž vyslovit, pokud má nemoc neobvykle zdlouhavý průběh a nereaguje na podaná antibiotika. Pro potvrzení diagnózy je ale vždy nutné a rozhodující laboratorní vyšetření (Šimková, 2001).

Provádí se zhodnocení nálezu v krevním obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů, sérologické vyšetření se stanovením specifických protilátek proti jednotlivým antigenům EBV: proti kapsidovému antigenu VCA IgM a IgG, dále stanovení protilátek proti nukleárnímu antigenu anti EBNA IgM a IgG, lze stanovit i protilátky proti časnému antigenu EA (early antigen). V minulosti i současnosti se využívá i vyšetření heterofilních protilátek reakcí Paul-Bunnellovou (PBR), Ericsonovou (OCH) nebo pomocí IM testu. Další možností diagnostiky je stanovení genomu EBV řetězovou polymerázovou reakcí (PCR) (Greenwood, 1999). Pro izolaci viru jsou vhodné sliny nebo výplach z nosohltanu, provádí se však jen ve výzkumných laboratořích kvůli přílišné obtížnosti (Greenwood, 1999). Onemocnění může být provázeno zvýšením jaterních enzymů, především transamináz. Zánětlivé parametry, jako je sedimentace či C reaktivní protein, jsou zvýšeny většinou jen mírně (Roháčová, 2005).

5.1 Hematologické testy

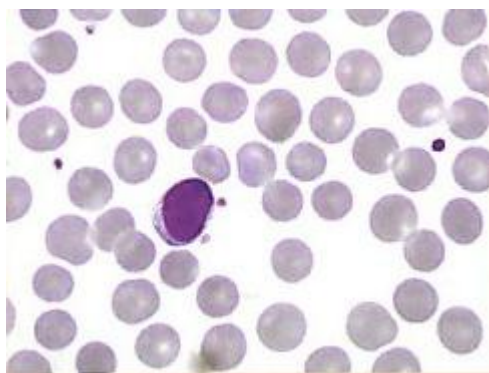
Hematologické testy patří k základním vyšetřovacím postupům. Změny v krevním obraze jsou vyvolány působením viru na B-lymfocyty. Objevují se obvykle až ve 2. a 3. týdnu onemocnění, a proto první normální krevní obraz nevylučuje IM (Ambrožová, 2005).

Na počátku onemocnění může být lehce snížen počet bílých krvinek (leukopenie), ale pak počet bílých krvinek postupně stoupá a dostaví se leukocytóza. Celkový počet leukocytů se pohybuje mezi 12 až $18 \times 10^9/l$, ojediněle stoupá na více než $30 \times 10^9/l$ (Auwaerter, 2003).

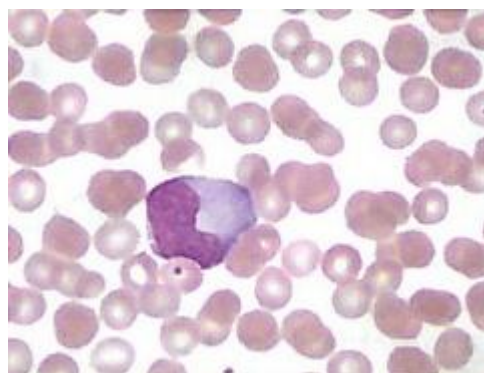
V diferenciálním rozpočtu převažují lymfocyty a monocyty nad neutrofily, mohou tvořit 60-70% rozpočtu i více (Ambrožová, 2005). Lymfocytóza je přítomna v 70% případů (Honegr, 2006) a je výrazem proliferativní imunitní odpovědi buněk B infikovaných EBV, ale i vzrůstem počtu lymfocytů T (Kouba et al., 1988).

Charakteristickou, ale nespecifickou známkou IM je, že 10 až 30% z celkového počtu bílých krvinek tvoří atypické lymfocyty, které se však vyskytují také u pacientů s jiným akutním virovým onemocněním, např. rubeolou, roseolou, virovou hepatitidou, CMV infekcí, akutní HIV infekcí a u pacientů s polékovou reakcí v anamnéze (Auwaerter, 2003). U těchto onemocnění ale jejich počet nestoupá nad 10% (Havlík, 2000). Atypické lymfocyty (nazývané také lymfomonocyty, lymfoidní monocyty nebo reaktivní lymfocyty) jsou vlastně reaktivní T-lymfocyty působící cytotoxicky na infikované B-lymfocyty (Ambrožová, 2005). Jsou to buňky větší než zralý lymfocyt, mají excentricky uložené velké jádro bohaté na chromatin a bazofilní cytoplazmu, někdy s vakuolami. Okolo jádra se většinou vyskytuje perinukleární projasnění. Podobají se monocytům (Kleinerová, 2008) a v rekonvalescenci postupně mizí.

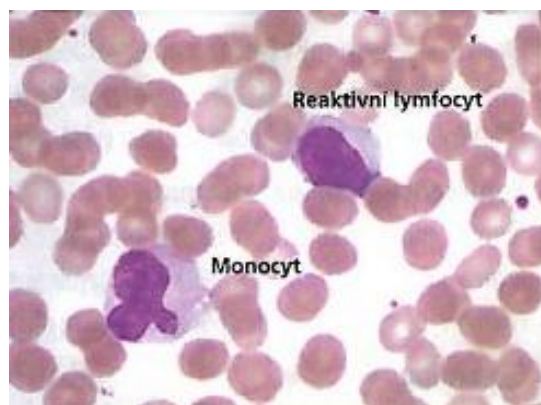
S lymfocytózou souvisí neutropenie (v 60-90%) někdy s lehkým posunem doleva, bývá i lehká trombocytopenie (Ambrožová, 2005). Hodnoty leukocytů se obvykle ve 3. až 4. týdnu choroby vracejí k normálu, zvýšený počet lymfocytů v diferenciálním rozpočtu může trvat dlouho - měsíce i přes rok (Sedláčková, 2003).



Obr. 5 Fyziologický lymfocyt
(Hoblová a Bourková, 2008)



Obr. 6 Reaktivní lymfocyt
(Hoblová a Bourková, 2008)



Obr. 7 Reaktivní lymfocyt a monocyt
(Hoblová a Bourková, 2008)

5.2 Průkaz heterofilních protilátek

Laboratorní diagnostika IM je tradičně prováděna průkazem heterofilních protilátek (např. PBR, OCH, IM test) (web litnem). Heterofilní protilátky jsou protilátky proti červeným krvinkám řady živočichů (ovcí, koní, skotu, velbloudů a dalších). Jejich přítomnost je diagnosticky významná, ale výše titru nic neříká o závažnosti nemoci (Havlík, 2000).

Již v roce 1932 prokázali Paul a Bunnell, že při onemocnění IM dochází k významnému zvýšení titrů těchto protilátek - séra nemocných aglutinovala ovčí erytrocyty (Kouba et al., 1988). Tato reakce byla později různě modifikována, např. Ericsonem (dochází k hemolýze hovězích erytrocytů) nebo podle Hoffové a Bauera (aglutinace koňských erytrocytů) (Koten, 2002). Dalším vhodným testem je sklíčkový IM test s ovčími krvinkami (Chalupa, 2004). PBR prováděná po vysycení séra buňkami morčecích ledvin je známa jako Davidsonův test, cílem této modifikace je dosažení specifity (Havlík, 2001).

Heterofilní protilátky nemusí být vždy přítomny. Vytvářejí se v průběhu infekce, v prvním týdnu onemocnění asi u 70 % nemocných, do třetího týdne asi u 90 % nemocných s vrcholem obvykle mezi 2. až 5. týdnem onemocnění. U zbylých asi 10% starších pacientů zůstávají negativní. V dětském věku, zvláště u malých dětí do 5 let se tvoří heterofilní protilátky pouze u 50 % nemocných. To má za následek falešně negativní výsledky hlavně na počátku onemocnění a právě u malých dětí. Naopak přetrvávání heterofilních protilátek může být v nízkých koncentracích až do jednoho roku po infekci, běžná doba je 3-6 měsíců.

Dalším zajímavým zjištěním je pozitivita heterofilních protilátek i u jiných onemocnění, např. u pacientů s hematologickými nádory, hepatitidou nebo primární herpetickou stomatitidou. Samostatné stanovení heterofilních protilátek může proto vést k chybným diagnózám. Je tedy důležité stanovit přítomnost specifických protilátek vůči virovým antigenům (web litnem).

5.3 Průkaz specifických protilátek

Průkaz specifických protilátek, které se tvoří proti všem EBV- kódovaným antigenům, je spolehlivější než diagnostika IM pomocí přítomnosti heterofilních protilátek. Je-li pravděpodobné, že se jedná o onemocnění IM, ale vyšetření heterofilních protilátek je negativní, provádí se v další fázi vždy testy na stanovení specifických protilátek proti EBV metodou ELISA. Inkubační doba u infekce EBV trvá v průměru 4-8 týdnů, poté se teprve objevují první příznaky onemocnění. U mnohých pacientů proto v tomto období už heterofilní protilátky nejsou nalézány a u některých nemocných se netvoří vůbec. Proto je průkaz specifických protilátek rozhodujícím vyšetřením při podezření na IM (Auwaerter, 2003) a důkazem protilátek proti vhodně zvoleným antigenům EBV je možné nejenom prokázat infekci, ale vyjádřit se i s ohledem na primoinfekci či reaktivaci infekce.

Primární infekce EBV je charakterizována přítomností protilátek ve třídě IgM nebo IgG proti virovým antigenům zahrnutým v replikaci. Někdy se za postačující průkaz primární infekce EBV považuje zachyt protilátek ve třídě IgM proti antigenu virové kapsidy (VCA). Vyšší výpovědní hodnotu má však kombinace průkazu protilátek ve třídě IgM a IgG proti VCA společně s průkazem protilátek proti časnému antigenu (EA) a nepřítomností specifických protilátek proti nukleárnímu antigenu (EBNA) (Krejsek a Kopecký, 2004).

Protilátky IgM VCA se objevují krátce po začátku onemocnění a mizí u 90% rekonvalescentů do 4 měsíců. Asi u 10% nemocných se však netvoří. IgG VCA jsou většinou přítomny již při prvním vyšetření a přetrvávají doživotně. Protilátky proti EA se objevují 3-4 týdny po začátku onemocnění a perzistují 3-6 měsíců. Protilátky proti EBNA se objevují později, po zhruba 6 týdnech od počátku infekce, ale vyskytují se u 100% nemocných (Honegr, 2006). Přítomnost protilátek proti EBNA vylučuje primární infekci EBV (Krejsek a

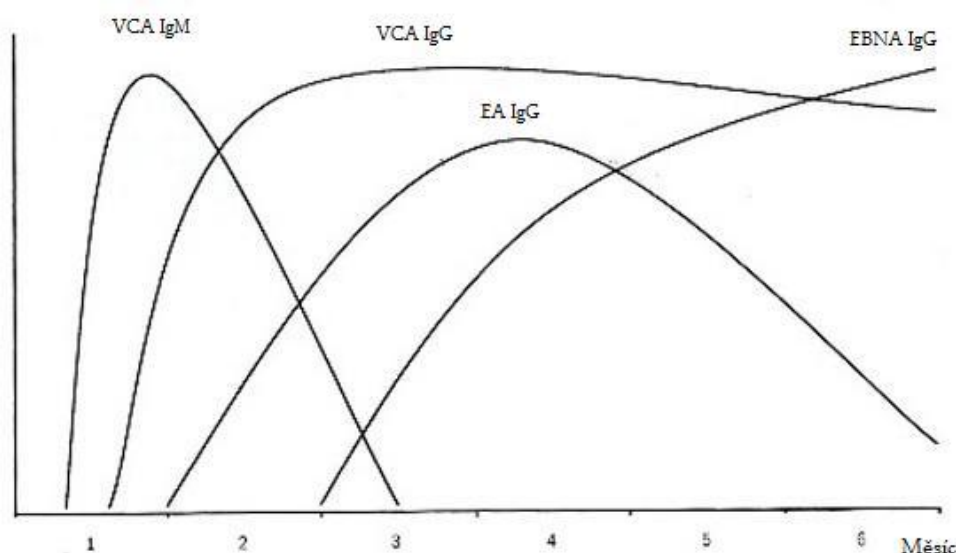
Kopecký, 2004), jejich titr narůstá v průběhu rekonvalescence a jsou považovány za známku překonané nákazy.

Aktivace latentní infekce EBV bývá provázena vzestupem specifických IgM a IgG proti VCA a IgG k EA (Bednář et al., 1996). U člověka, který neprodělal IM vyvolanou EBV ani jinou formu EBV infekce, jsou všechny protilátky negativní (Ambrožová, 2005).

Tab. 3 Protilátková odpověď proti EBV v různých fázích infekce (Staňková et al., 2008)

Fáze infekce	Protilátky			
	IgM anti VCA	IgG anti VCA	IgG anti EA	IgG anti EBNA
Primoinfekce	+++	++	+	negativní
Latence	negativní	+	+/-	++
Reaktivace	+	+++	+	+++

Graf 1 Průběh aktivity sérologických markerů EBV při normálním průběhu akutního onemocnění IM (Koten, 2002)



5.4 PCR

PCR v reálném čase, která kvantifikuje EBV DNA v séru nebo v plazmě, je vhodná ke stanovení IM. Toto vyšetření není rutinní a ne všechny laboratoře

ho provádějí. Jeho využití je vhodné zejména u velmi závažných průběhů, kdy lze zjistit i virovou nálož (Ambrožová, 2005).

PCR je vhodné použít také u malých dětí, u kterých mohou být sérologické testy nespolehlivé. Test na průkaz heterofilních protilátek je pozitivní u 80% nemocných IM ve věku mezi 4 a 16 lety a pouze u 30% nemocných mladších 4 let. U dětí s podezřením na IM s negativními heterofilními protilátkami se dokazují specifické protilátky, ale VCA IgM jsou pozitivní jen u 80-90% nemocných ve věku 1-16 let (Pitetti et al., 2003). Citlivost stanovení primární infekce EBV u dětí pomocí PCR je vyšší než stanovení pomocí heterofilních protilátek.

Analýza pacientů s falešně negativními výsledky PCR a těch se skutečně pozitivními výsledky odhalila, že pozitivně určené pacienti se nacházeli spíše v akutní fázi infekce, což naznačuje, že DNA EBV nepřetrvává v séru dlouho. Virová nálož bývá vyšší u vzorků odebraných brzy po propuknutí onemocnění. PCR je proto vhodnější pro stanovení akutní infekce. Oproti tomu specifické protilátky jsou pozitivní i týdny po akutní infekci. V prvních dnech onemocnění je tedy PCR citlivější než sérologie, protože imunologická odpověď na infekci se objevuje až za několik dní. Poté může být sérologie senzitivnější než PCR (Kimura et al., 2000).

5.5 Pomocná vyšetření

Jaterní testy jsou abnormální u 80-90% pacientů, transaminázy bývají mírně zvýšené (obvykle 2-3x, ale někdy i 10x či více) (Ambrožová, 2005). Hladina ALT je zvýšena více než AST. U dětí a adolescentů se vyskytuje hyperbilirubinémie (vyšší než 34 $\mu\text{mol/l}$) v méně než 9% případů, u pacientů starších 40 let pak ve více než 30% případů (Auwaerter, 2003). Sedimentace erytrocytů je normální nebo středně zvýšená (Galský, 2001).

6 Diferenciální diagnostika

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit infekci CMV, HIV infekci, toxoplasmózu. Podobný obraz má také streptokoková angína a záškrt (Chalupa, 2004). Z neinfekčních příčin zvažujeme především maligní lymfomy (Galský, 2001).

U infekce vyvolané CMV se neobjevují těžší anginózní povlakové formy s mohutnou krční lymfadenopatií, jako je tomu u EBV etiologie a onemocnění má povlovnější a vleklejší průběh (Chalupa, 2004). Heterofilní protilátky i průkaz specifických protilátek proti EBV jsou negativní, častěji onemocní osoby mezi 25-35 lety, ale k promoření může docházet i dříve. Diagnóza se ověřuje sérologicky specifickým testem na CMV (Roháčová, 2005).

Odlišení streptokokové angíny není složité. Bývá zde na rozdíl od IM přítomno šarlachové zbarvení sliznice hltanu a malinový jazyk. Uzliny u streptokokové angíny jsou výrazně bolestivé, k onemocnění dochází náhle s třesavkami, u dětí se zvracením. Ve výtěru z hrdla provedeném před nasazením antibiotika je zachyceno vyvolávající agens. Streptokoková angína během 24-48 hodin ustupuje po podání penicilinu, naopak krční nález u IM i celkový horečnatý stav je po penicilinu zcela neovlivněn (Kouba et al., 1988).

Krční příznaky jsou velmi podobné i u diftérie. U záškrtu je hlavní rozpoznávací činitel přerůstání našedlých pablán z mandlí na měkké patro, uvulu a oblouky. V situaci, kdy není zcela evidentně dítě očkováno, nelze pro nebezpečí těžkých komplikací váhat s aplikací antidifterického séra (Kouba et al., 1988).

I příznaky akutní infekce HIV mohou připomínat IM. Nemocní mají horečku, faryngitidu a povšechně zduřelé mízní uzliny. Při podezření na akutní infekci HIV se provádí kvantitativní PCR (Ebell, 2005).

Poměrně vzácná, ale IM podobná může být akutně získaná toxoplasmóza. Lymfadenopatie je buď povšechná nebo jen krční, bývá horečka a zvětšení jater. Nachází se leukocytóza se zmnožením atypických lymfocytů, ale funkční testy jaterní jsou normální. Je negativní PBR, ale pozitivní sérologické vyšetření na *Toxoplasma gondii* (Havlík, 2001).

Tab. 4 Rozlišení EBV a CMV mononukleózy (Staňková et al., 2008)

Příznak	EBV	CMV
Věk nemocných	školáci, mladiství	dospělí
Tonzilitida	povlaková	katarální
Zduření uzlin	výrazné	méně výrazné
Splenomegalie	ano	méně výrazná
Hepatomegalie	ano	méně výrazná
Horečka	kratší trvání (většinou)	déle trvající - často subfebrilie
Paulova-Bunnellova reakce	pozitivní	negativní
Specifická sérologie	sérokonverze EBV	sérokonverze CMV

Tab. 5 Odlišení EB virové mononukleózy a primární infekce virem HIV (Vaništa, 2000)

Příznak	EBV mononukleóza	Primární infekce virem HIV
Začátek onemocnění	pozvolný	náhlý
Mandle	výrazně prosáklé s povlaky	méně prosáklé bez povlaků
Edém hltanu	výrazný	mírný
Vřídky na sliznicích úst	nejsou	často
Exantém	vzácněji	častěji
Průjem	není	často
Myalgie, artralgie	vzácně	často
Bolest hlavy	vzácně	často
Splenomegalie	ano	méně častá
Krevní obraz	lymfocytóza lymfoidní monocyty u více než 80% nemocných	lymfopenie lymfoidní monocyty u méně než 50% nemocných
Paulova-Bunnellova reakce	pozitivní	vzácně pozitivní
HIV-protilátky	negativní	p24 antigenemie, později sérokonverze

7 Léčba

Terapie IM není kauzální, léčba je především symptomatická. Onemocnění se léčí klidem na lůžku, antipyretiky, analgetiky, kloktáním Vincentkou nebo šalvějem (nikoliv mentolová kloktadla nebo heřmánek), Priessnitzovými zábaly na krk, vitaminoterapií (vit. C, B), aplikují se léky s efektem na zmírnění edému sliznic (Koten, 2002). Klid na lůžku se doporučuje průměrně po dobu 14 dní, dokud trvá febrilní stav a vyskytují se známky proliferativního procesu lymfatické tkáně (Galský, 2001).

Hospitalizace u IM není nutná a dochází k ní obvykle při vleklém průběhu onemocnění či výskytu komplikací, zejména obstrukce dýchacích cest.

Protivirová terapie v současné době neexistuje. Bylo provedeno několik klinických studií, zabývajících se účinkem acikloviru, vzhledem k jeho schopnosti inhibovat replikaci EBV. Ukazuje se však, že aciklovir nemá při léčbě IM žádný významný vliv. Důvodem je to, že většina symptomů je pravděpodobně reakcí imunitního systému pacienta na přítomnost viru (Auwaerter, 2003).

Antibiotika podáváme jen při podezření na smíšenou infekci nebo při superinfekci. Přibližně u 30% pacientů s IM se objevují ve faryngu β -hemolytické streptokoky skupiny A. Při pozitivní kultivaci je k zabránění pozdních streptokokových komplikací lékem volby penicilin. Při alergiích na betalaktamová antibiotika použijeme makrolidy a azalidy s minimální hepatotoxicitou. Zásadně nepodáváme aminopeniciliny, sulfonamidy a kotrimoxazol, po kterých dochází u IM ve vysokém procentu ke vzniku těžkého toxoalergického enantému (Galský, 2001).

Léčba kortikosteroidy musí být vždy zahájena u závažných případů faryngitidy, které hrozí obstrukcí dýchacích cest. Podává se prednison po dobu 7-14 dní v klesajících dávkách od 60-80 mg/den nebo odpovídající dávky jeho ekvivalentů. U každého pacienta, který při léčbě obstrukce dýchacích cest nereaguje dostatečně rychle na podání kortikosteroidů, se zvažuje nutnost provedení nasotracheální intubace nebo tracheostomie. Kortikosteroidy se také užívají, vyskytne-li se těžká trombocytopenie, hemolytická anémie, diseminovaná intravaskulární koagulace nebo myokarditida.

U pacientů užívajících opioidy a u osob trpících zácpou je užitečné podávání změkčovaadel stolice a laxativ. Je to důležité zejména z hlediska prevence zvýšení nitrobrišního tlaku, které se podílí na ruptuře sleziny (Auwaerter, 2003). Pokud dojde k ruptuře sleziny, je nezbytný chirurgický zákrok.

Vzhledem k možnosti lymfoproliferativních a dalších komplikací by měl být pacient dispenzarizován v poradnách infekčních oddělení minimálně šest měsíců po akutním onemocnění. U nekomplikovaných průběhů je možná stejně dlouhá dispenzarizace praktickým lékařem (Galský, 2001). První kontrola se provádí za 14 dnů po poklesu horečky či po propuštění z nemocnice. Kontroluje se nález v hrdle, velikost uzlin, sleziny, jater a nález na srdci. Provádí se sedimentace erytrocytů, krevní obraz a jaterní testy. Je-li vše v pořádku, může být pacient uschopněn. Změny v krevním obrazu a jaterní testy se obvykle normalizují do dvou měsíců (Vaništa, 2000).

Frekvence kontrol i režim v rekonvalescenci záleží hlavně na průběhu onemocnění a závažnosti postižení jater. Omezení tělesné námahy a jaterní dieta se doporučují po dobu asi 3 měsíců. I při nekomplikovaném průběhu je alespoň zpočátku vhodné vyvarovat se fyzické námahy včetně osvobození od tělesné výchovy ve škole (kvůli zabránění traumatu sleziny, pro častou zvýšenou únavnost, slabost a někdy déletrvající hepatopatii). Fyzickou zátěž zvyšujeme postupně. Dieta je vhodná šetřící bez přepalovaných tuků a alkoholu, po úpravě jaterních testů ji lze rychle uvolňovat. Při hepatopatii je možné podávat hepatoprotektiva, jiná léčba obvykle není nutná (Ambrožová, 2005). K rychlejší úpravě jaterního poškození a subjektivních potíží může přispět lázeňská léčba.

Předčasné ukončení léčby a nezachování léčebného režimu může vést k relapsu, který se projeví znovuobjevením horečky, povlaku na mandlích a zduřením uzlin.

Onemocnění vede k přechodnému útlumu imunity. Rekonvalescenti by se měli vyhýbat prochlazení a jakékoliv infekci. Plánovaná očkování se odkládají alespoň do uplynutí šesti týdnů po poklesu teploty (Vaništa, 2000). Vzhledem k tomu, že virémie přetrvává i po skončení akutního období nemoci, je třeba vyřadit rekonvalescenty alespoň na šest měsíců z dárcovství krve (Havlík, 1999).

Někdy se po mononukleóze objeví známky snížené obranyschopnosti: zvýšené teploty a recidivující angíny či katary horních dýchacích cest. U těchto nemocných se provádí imunologické vyšetření a léčba je doplněna podle jeho výsledku (Vaništa, 2000).

8 Prevence

Onemocnění podléhá hlášení. Infekciozita je velmi nízká, takže k epidemiím nedochází a izolace nemocných není nutná. Děti by se ale měly vyvarovat těsného styku s nemocným (Vaništa, 2000).

Prevence očkováním zatím není možná, i když předpokládaný podíl EBV na etiologii různých malignit je stimulem k vývoji očkovacích látek (Bednář et al., 1996). Zkušenost s vakcínami proti ostatním herpetickým virům ukazuje, že je nepravděpodobné, že by mohlo být zcela zabráněno primární infekci EBV. Problémem výzkumu je také nedostatek vhodných zvířecích modelů (EBV infikuje pouze lidi a několik úzce příbuzných primátů). Nejvíce užitečných informací tedy pochází z omezeného počtu klinických studií prováděných u lidí.

Zřejmým imunogenem EBV je glykoprotein gp350, který je hlavním cílem protilátek neutralizujících EBV infekci a téměř všechny studie se zaměřily na tento protein. Dosud získané údaje naznačují, že očkovací látka obsahující gp350 podaná vzorku populace EBV- negativních dobrovolníků ve věku mezi 18 a 37 lety, u kterých byl následně monitorován výskyt IM a sérologicky sledována přítomnost EBV infekce po tři roky, má pouze malý efekt na frekvenci bezpříznakové sérokonverze. U monitorované skupiny ale došlo ke značnému snížení frekvence výskytu IM (Moutschen et al., 2007). To je důležitý výsledek značící, že vakcína vyvinutá k prevenci IM by mohla skutečně fungovat. Cílem je zabránit propuknutí IM, ale umožnit průběh bezpříznakové EBV infekce. Imunitní odpověď vyvolaná vakcínou musí být schopná neutralizovat většinu viru (prevence IM), ale ne zcela zabránit infekci. V současné době je věnována velká pozornost vyvinutí EBV vakcíny, která by mohla být podávána EBV-séronegativním dospívajícím nebo dospělým za účelem prevence rozvinutí IM (Farrell, 2007).

9 Incidence

IM je běžně se vyskytující onemocnění v populaci u nás i ve světě.

V České republice hlásí Státní zdravotní ústav na 2500 až 3000 těchto infekcí ročně. Pod touto diagnózou se však skrývá asi 10% případů s MONO syndromem (Ebell, 2005).

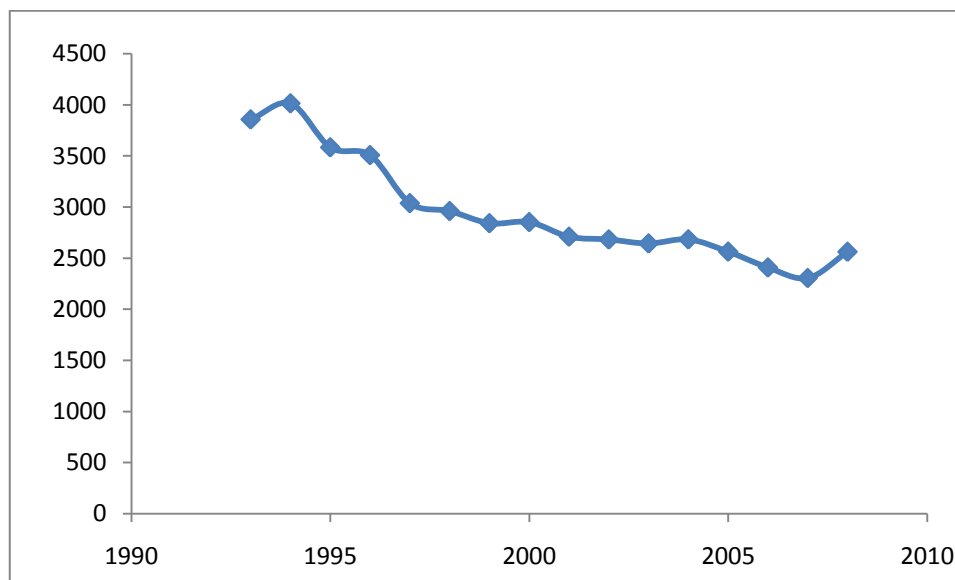
V počtu hlášených infekčních chorob v ČR v roce 2001 byla tato diagnóza na 4. místě za průjemovými onemocněními, varicelou a streptokokovými onemocněními (spála, erysipel) počtem 2710 hlášených případů (Koten, 2002).

Tab. č. 6 Počet hlášených onemocnění IM v České republice (Havlík, 2001), (web szu)

Rok	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Počet nemocných	3857	4014	3584	3508	3038	2961	2842	2853

Rok	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Počet nemocných	2710	2683	2644	2684	2564	2409	2306	2563

Graf 2 Počet hlášených onemocnění IM v ČR v letech 1993 až 2008



Závěr a shrnutí

IM je běžně se vyskytující onemocnění u nás i ve světě. V ČR je každý rok hlášeno asi 3000 případů. Způsobuje ho EBV, jehož promořenost v dětské populaci závisí na socioekonomických podmínkách. V horších podmínkách je promořování snadné a brzké a infekce probíhá inaparentně. Ve vyspělých zemích s vysokým hygienickým standardem dochází častěji k prvnímu setkání s virem mezi 15-24 lety, kdy se infekce častěji projeví jako IM. Zdrojem nákazy jsou nemocní lidé nebo bezpříznakoví nosiči viru, kteří virus vylučují slinami a kapénkami cest dýchacích.

Mezi klinické příznaky patří lymfadenopatie, bolest v krku, horečka, únava, hepatosplenomegalie. Na IM může poukázat i Bassův příznak nebo Holzelovo znamení.

Diagnostika se opírá o klinický obraz, je přítomna lymfocytóza s více než 10% atypických lymfocytů. Sérologicky jsou pozitivní heterofilní protilátky i specifické protilátky proti jednotlivým antigenům EBV. Je možná i diagnostika EBV pomocí PCR.

Onemocnění je u většiny pacientů zvládnutelné v domácím prostředí. Hospitalizace je nutná, objeví-li se některé z komplikací. Nejčastější příčinou hospitalizace je obstrukce dýchacích cest, obávaná je také ruptura sleziny. Základem péče je symptomatická léčba zahrnující přiměřenou hydrataci, analgetika, antipyretika a dostatek odpočinku. V případě obstrukce dýchacích cest se nasazují kortikosteroidy. Kontraindikována jsou aminopenicilinová antibiotika. Po akutním onemocnění následuje šestiměsíční dispenzarizace, doporučuje se omezení fyzické námahy a jaterní dieta. Onemocnění podléhá povinnému hlášení, izolace není nutná.

Seznam použité literatury

- Ambrožová, H. Infekční mononukleóza. In *Pediatric pro praxi*, 2005, roč. 6, č. 5, s. 244–246.
- Auwaerter, P. G. Infekční mononukleóza: odpovědi na nejčastější otázky. In *Medicína po promoci*, 2003, roč. 4, č. 3, s. 41-48.
- Bednář, M., Fraňková, V., Schindler, J., Souček, A., Vávra, J. *Lékařská mikrobiologie: bakteriologie, virologie, parazitologie*. 1. vydání. Praha: Marvil, 1996. 558 s., s. 401, 405–411.
- Ebell, M. H. Infekční mononukleóza vyvolaná virem Epstein-Barrové. In *Medicína po promoci*, 2005, roč. 6, č. 1, s. 30-36.
- Farrell, P. J. Role for HLA in susceptibility to infectious mononucleosis. In *The Journal of Clinical Investigation*, 2007, roč. 117, č. 10, s. 2756-2758.
- Galský, J. Infekční mononukleóza. In *Medica revue*, 2001, roč. 8, č. 4, s. 11-13.
- Greenwood, D., Slack, R. C. B., Peutherer, J. F., et al. *Lékařská mikrobiologie – přehled infekčních onemocnění: patogeneze, imunita, laboratorní diagnostika a epidemiologie*. 1. české vydání. Praha: Grada, 1999. 686 s. ISBN 80-7169-365-0. s. 409–411, 421–428.
- Havlík, J. Infekční mononukleóza a syndrom infekční mononukleózy. In *Diagnóza*, 1999, roč. 2, č. 13, s. 13.
- Havlík, J. Infekční mononukleóza – monocytární angina – syndrom infekční mononukleózy. In *Causa subita*, 2000, roč. 3, č. 6, s. 12, 14.
- Havlík, J. Infekční mononukleóza. In *Causa subita*, 2001, roč. 4, č. 7, s. 305-306.
- Hoblová, J., Bourková, L. Infekční mononukleóza pod mikroskopem. In *Florence*, 2008, roč. 4, č. 2, s. 65-66.
- Honegr, K. Syndrom infekční mononukleózy. In *Seminář z vnitřního lékařství*, 2006, 36-38, s. 29-31.
- Chalupa, P. Infekční mononukleóza. In *Practicus*, 2004, roč. 3, č. 5, s. 169-170.
- Kimura, H., Nishikawa, K., Hoshino, Y., et al. Monitoring of cell-free viral DNA in primary Epstein-Barr virus infection. In *Medical Microbiology and Immunology*, 2000, roč. 188, s. 197-202.
- Kleinerová, J. Infekční mononukleóza. In *Medicína pro praxi*, 2008, roč. 5, č. 10, s. 372-374.

- Koten, J. Infekční mononukleóza. In *Vox pediatrics*, 2002, roč. 2, č. 5, s. 30–32.
- Kouba, K., Vonka, V., Švejda, J., Richter, J. *Infekční mononukleóza*. 1. vydání. Praha: Avicenum, 1988. 252 s.
- Krejsek, J., Kopecký, O. *Klinická imunologie*. 1. vydání. Hradec Králové: Nucleus, 2004. 941 s. ISBN 80-86225-50-X. s. 438–439.
- Lobovská, A. *Infekční nemoci*. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2002. 263 s. ISBN 80-246-0116-8. s. 180, 186–187.
- Moutschen, M., et al. Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein-Barr virus vaccine in healthy adults. In *Vaccine*, 2007, roč. 25, s. 4697-4705.
- Pitetti, R. D., Laus, S., Wadowsky, R. M. Clinical evaluation of a quantitative real time polymerase chain reaction assay for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection in children. In *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003, roč. 22, č. 8, s. 736-739.
- Roháčková, H. Onemocnění vyvolaná virem Epsteina-Barrové. In *Interní medicína pro praxi*, 2005, roč. 7, č. 6, s. 301–302.
- Roubalová, K. EBV a jeho význam v patogenezi lidských onemocnění. In *Breviř terénního lékaře: traumata, obezita, farmakoterapie*, 2000, mimořádná příloha Zdravotnických novin, s. 8-10.
- Sedláčková, M. Infekční mononukleóza, změny v krevním obraze a možné hematologické komplikace. In *Bulletin Sdružení praktických lékařů ČR*, 2003, roč. 13, č. 3, s. 25-27.
- Staňková, M., Marešová, V., Vaništa, J. *Repetitorium infekčních nemocí*. 1. vydání. Praha: Triton, 2008. 207 s. ISBN 978-80-7387-056-0. s. 46-47, 135-137.
- Šimková, S. Farmakoterapie akutních tonzilofaryngitid. In *Remedia*, 2001, roč. 11, č. 3, s. 200-206.
- Vaništa, J. Syndrom infekční mononukleózy, EB viróza: diagnostika a terapie. In *Breviř terénního lékaře: traumata, obezita, farmakoterapie*, 2000, mimořádná příloha Zdravotnických novin, s. 4, 6-7.
- web biopticka- *Epstein-Barr virus* [online]. Dostupné z: <http://www.biopticka.cz/sluzby/molekularni-genetika/diagnostika-EBV.html#obr1>

web litnem- *Infekční mononukleóza* [online]. Dostupné z:

<http://www.litnem.cz/oddeleni-infekcni-diagnostiky-infekcni-mononukleoza/>

web stefajir- *Mononukleóza* [online]. Dostupné z:

<http://www.stefajir.cz/?q=mononukleoza>

web szu- *Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 1999-2008* [online]. Dostupné

z: <http://www.szu.cz/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998-2007-absolutne>